

## 論文内容要旨

### 論文題名

Peficitinib Inhibits the Chemotactic Activity of Monocytes via Proinflammatory Cytokine Production in Rheumatoid Arthritis Fibroblast-Like Synoviocytes  
(Peficitinib の関節リウマチ滑膜線維芽細胞に対する影響の検討)

掲載雑誌名 Cells Vol.8 No.6 2019 年

内科 系 内科 学 (リウマチ・膠原病内科学 分野) 猪狩 雄蔵

### 内容要旨

Peficitinib は、関節リウマチ (RA) の治療薬として開発された JAK 阻害薬である。Peficitinib は臨床試験において、その有用性が示唆されているが、RA の炎症病態に対する機序の解明はいまだ不十分である。今回我々は RA 滑膜線維芽細胞 (FLS) における peficitinib の影響を検討した。方法: RA 滑膜組織、FLS は、患者の関節形成術より分離・培養した。RA 滑膜組織および RA FLS の JAK1、JAK2、JAK3 の発現を免疫染色にて確認した。また、RA FLS に peficitinib (0.1、1、5  $\mu$ M) を添加し、24 時間後、IL-6 (100 ng / ml) および IL-6R (100 ng / ml) で 10 分間刺激した。Western blotting にて、peficitinib による STAT のリン酸化抑制を確認した。peficitinib による STAT のリン酸化の抑制について Western blotting にて測定した。さらに、peficitinib による RA FLS の機能解析を行うために RA FLS を用い proliferation assay と、RA FLS 上清に対する THP-1 および PBMC を用い chemotaxis assay を行った。IL-6 と IL-6R 共刺激 24 時間後の上清を用いた。また、上清中のサイトカイン濃度を ELISA 法にて測定した。結果: RA 滑膜組織、RA FLS に JAK1、JAK2、JAK3 が発現していることを確認した。western blotting にて、IL-6、IL-6R の刺激により、RA FLS の STAT1、STAT3、STAT5 のリン酸化が認められた。peficitinib は IL-6、IL-6R で刺激された RA FLS の STAT1、STAT3、STAT5 のリン酸化を濃度依存性に抑制した。Peficitinib による RA FLS の機能解析では RA FLS の増殖能の抑制が認められた。また、peficitinib を添加した RA FLS 上清は THP-1、PBMC の遊走能を低下させた。ELISA 法にて測定した RA FLS 上清中の MCP-1/CCL2 は peficitinib により減少した。RA FLS 上清中の MCP-1/CCL2 の抑制を介して、THP-1、PBMC の走化性の抑制が認められた。結論: Peficitinib は RA FLS の JAK-STAT 経路を抑制し、RA FLS の増殖能、炎症性サイトカインの抑制を介した単核球細胞の走化性の抑制に関与していた。Peficitinib が RA FLS へ作用して、炎症病態を抑制していくことが示唆された。